

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

543

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

PÔTÉ Henri

Né le 31 Janvier 1905, à Angers (M.-et-L.)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

CHOLESTÉROL

**au cours de l'état gravidique
et puerpéral**

Président de Thèse : M. le Professeur Noël FIESSINGER

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

—
1933

ANNÉE 1933

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

PÔTÉ Henri

Né le 31 Janvier 1905, à Angers (M.-et-L.)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

CHOLESTÉROL

**au cours de l'état gravidique
et puerpéral**

Président de Thèse : M. le Professeur Noël FIESSINGER

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1933

I. — PROFESSEURS

Le Doyen..... G. ROUSSY

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales...	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et Médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie..	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphi- litiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	LENORMANT.
	CUNEO.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	GOSSET.
Clinique urologique.....	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
Clinique gynécologie.....	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopé- die	J.-L. FAURE.
Clinique thérapeutique médicale.....	OMBRÉDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	LEMAITRE.
Clinique propédeutique.....	PIERRE DUVAL.
Clinique de la Tuberculose.....	SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a- dulte	LÉON BERNARD.
Professeur sans chaire.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiâtrie.....	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale.....	AUBERTIN.
Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie chirurgicale.....	BROcq.
Pathologie médicale.....	BRULÉ.
Pharmacologie	BUSQUET.
Pathologie chirurgicale.....	CADENAT.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale.....	DONZELOT.
Obstétrique	ECALLE.
Urologie	FEY.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale.....	GIROUD.
Histologie	DE GAUDART D'ALLAINES
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pathologie médicale.....	HARVIER.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Neuro-psychiâtrie	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	LIAN.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale.....	MOURE.
Histologie	MULON.
Anatomie pathologique.....	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie médicale.....	QUÉNU.
Physiologie	RICHTET Fils.
Chimie biologique.....	SANNIÉ.
Dermatologie et syphiligraphie.....	SÉZARY.
Pathologie chirurgicale.....	VALLERY-RADOT.
Ophthalmologie	(Pasteur).
Obstétrique	VELTER.
Obstétrique	VIGNES.
	VAUDESCAL.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Obstétrique	LEQUEUX.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	REITERER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.

Clinique médicale.....	ABRAMI.
Clinique médicale.....	CHIRAY.
Clinique médicale.....	DUVOIR.
Clinique médicale.....	BASSET.
Clinique chirurgicale.....	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale.....	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale.....	N.
Clinique chirurgicale.....	SCHWARTZ.
Clinique obstétricale.....	LE LORIER.
Clinique obstétricale.....	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale.....	METZGER.
Clinique obstétricale.....	GUENIOT.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.....	MAUCLAIRE, profes- seur sans chaire.
Stomatologie	FREY.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

MEIS ET AMICIS

A NOS MAITRES

MM. LES PROFESSEURS
DE L'ECOLE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE NANTES
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Noël FIESSINGER

MÉDECIN DE L'HÔPITAL DE LA CHARITÉ

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui nous a fait le grand honneur
de présider cette Thèse après
nous avoir fait profiter dans
son service de son enseigne-
ment et de sa bienveillance.*

A Monsieur le Docteur HENRI VIGNES

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ACCOUCHEUR DE L'HOPITAL DE LA CHARITÉ

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Il nous a inspiré le sujet de cette
thèse, largement aidé. Qu'il
veuille bien trouver ici l'hom-
mage respectueux de notre
reconnaissance et de notre
profonde affection.*

TENEUR DU SANG EN CHOLESTEROL PENDANT LA GROSSESSE

1° CAS NORMAUX

Le taux du cholestérol dans le sang augmente au cours de la gestation, tout au moins dans le plus grand nombre des cas. Ce fait a été démontré par Neumann et Hermann en 1911, puis par Chauffard et Grigaut dont les recherches sont plus connues en France, et il a été confirmé par un grand nombre d'autres chercheurs. Parmi les plus récents, nous citons : Benda, Barsony, Palacios Costa et Falcia, Gardner et Gainsborough, Govaerts, Perez-Velasco, Watrin. Grigaut indique comme moyenne 2 gr. 50. Hinglais, dans une étude récente, 2 gr. 49. Tyler arrive au chiffre de 2 gr. 61 (1).

Nous-mêmes, sur 11 cas d'hôpital, avons obtenu une moyenne de 2 gr. 41.

Néanmoins, comme le notent Gardner et Gainsborough, les limites de variations étant larges en dehors

D'après notre Maître H. VIGNES (Leçon à l'Hôpital de la Charité, juin 1932).

de la gestation, il faut, pour avoir le droit de parler d'une augmentation gravidique, connaître le taux extra-gravidique. Notre Maître H. Vignes, étudiant avec Ch.-O. Guillaumin, les variations de la cholestérolémie en fonction du cycle menstruel par le même procédé, a obtenu sur 49 cas une moyenne arithmétique de 2,08, un maximum de cas dans le groupe de 2 gr. 01 à 2 gr. 20 (13 cas), et les deux tiers des cas (35 cas) dans les groupes de 1,61 à 2,20, dix cas au-delà de 2,21 et cinq cas au-dessous de 1,60.

Nous-mêmes avons répété ces déterminations et avons obtenu un chiffre très voisin, puisque vingt dosages, effectués en dehors des règles, chez des femmes normales, nous ont fourni le chiffre de 2,06.

On n'a pas encore établi de façon certaine si une loi régit les variations du taux cholestérolémique au cours de la grossesse. D'après Mauriac, l'hypercholestérolémie se manifesterait au début, puis diminuerait au troisième et quatrième mois, et remonterait enfin jusque vers le huitième mois. Cette constatation serait à rapprocher de celle de Bar et Daunay pour les substances azotées et phosphorées qui s'accumulent dans l'organisme maternel pendant le premier trimestre, puis restent stationnaires, et enfin de nouveau s'accumulent dans les trois derniers mois.

Pour Tyler, au contraire, l'augmentation du cholestérol sanguin ne se manifesterait qu'à partir du troisième mois et augmenterait progressivement jusqu'à terme. Il cite par exemple un cas, où, du premier au neuvième mois, le cholestérol est passé de 2 gr. 07

à 2 gr. 61, l'augmentation étant surtout sensible au cours du troisième mois. Chauffard et Grigaut estiment que c'est pendant les deux derniers mois qu'on peut réellement parler d'hypercholestérolémie avec des chiffres approchant de 2 gr. 50.

L'hypercholestérolémie gravidique n'est cependant pas absolument constante. Sur trente-deux femmes examinées par Chauffard, Guy Laroche et Grigaut, il y en avait deux dont la cholestérolémie était inférieure à 2 gr.; Hinglas et Covaerts, sur trente-cinq cas, en relèvent six inférieurs à 2, dix-sept entre 2 et 2,50, quatorze supérieurs à 2,50.

Pour la plupart des auteurs, l'augmentation porte à la fois sur le Cholestérol et sur ses éthers.

Il semble qu'il y ait modification des complexes cholestérine-albumine : Dellepiane a étudié l'entraînement du Cholestérol par la précipitation des globulines et des sérines : chez les femmes non enceintes 32 % est précipité avec des globulines, 52 % avec les albumines, 16 % n'est pas décelé. Chez la femme enceinte, il trouve : 27 % avec les globulines, 64 % avec les albumines, 7 % non décelé.

Pour Kurten, l'hypercholestérolémie gravidique expliquerait l'accélération de la sédimentation globulaire observée pendant la grossesse et la lécithine serait, à ce point de vue, l'antagoniste du cholestérol. Par contre, Vignes et Hermet n'ont pas obtenu d'accélération de la sédimentation en augmentant in vitro la teneur en cholestérol du sang.

Tel est l'avis de Mac Nee : le cholestérol est aug-

menté dans la bile et ceci est la conséquence de l'hypercholestérolémie (de Palacios, Costa et Falsia). Ces derniers ont constaté un parallélisme dans 30 % des cas entre l'hypercholestérolémie et l'augmentation du cholestérol dans le liquide duodénal. Au contraire, Decio, Médak et Pribram, Bacmeister et Havers, ont trouvé le cholestérol très diminué dans la bile, et cela d'autant plus que la gestation est plus avancée. Ceci pourrait être considéré comme la marque d'une rétention du cholestérol par l'organisme.

2° CAS PATHOLOGIQUES

1° ECLAMPSIE

Un certain nombre d'accoucheurs (Bürger et Beumer, Autenriet et Funk, Huffmann, Slemons et Curts, Pisani et Savaré), ont noté de l'hypercholestérolémie dans l'éclampsie, mais le fait n'est pas constant.

Dans dix cas observés par Watrin, qui se sont terminés par la guérison, l'hypercholestérolémie oscillait au-dessus de 2 gr., la plus forte atteignant 2 g. 70. Dans ces dix cas, les urines contenaient des sels biliaires et de l'urobiline en excès. Watrin a observé deux autres cas d'éclampsie, ceux-ci à issue mortelle, dans lesquelles l'hypercholestérolémie était anormalement élevée et atteignait plus de 3 gr. Cette hypercholestérolémie s'accompagnait de cholémie.

2° VOMISSEMENTS GRAVIDIQUES

La Cholestérolémie est souvent abaissée en cas de vomissements. Barsony note que, dans les cas peu marqués, il a pu guérir des malades par administration de cholestérol ; mais, dans les cas graves où le cholestérol du sang était très abaissé, ce traitement n'a rien donné.

Les extraits commerciaux de corps jaune prescrits quelquefois agiraient peut-être par leur teneur élevée en cholestérol.

3° LITHIASÉ BILIAIRE

L'excès de cholestérol dans la bile est peut-être à l'origine des cholélithiases gravidiques. Les dosages de Mac Nee ont montré que le taux moyen du cholestérol de la bile varie de 1,50 à 7 ou 8 %. Pour peu qu'il y ait une diminution des substances qui maintiennent le cholestérol à l'état de solution, tels que les sels biliaires, ou pour peu qu'il existe quelque autre cause de précipitation, on verra se développer une lithiasé biliaire. C'est une notion clinique bien connue que beaucoup de lithiases ont à leur début quelques rapports avec une gestation.

4° ANÉMIE PERNICIEUSE

On s'est demandé si une insuffisance de la cholestérolémie n'était pas responsable de certaines anémies pernicieuses gravidiques.

D'après Coll de Carrera, il y a tendance à l'hématolyse et à l'anémie au début de la gestation. Cette hématolyse se produit dans le placenta, comme si la fin du processus était de fournir au fœtus le fer qui lui est nécessaire. Or l'hématolyse n'existe plus pendant la deuxième moitié de la gestation, peut-être à cause de l'hypercholestérolémie gravidique. Ce serait à une insuffisance de cette hypercholestérolémie que serait due l'anémie gravidique. Dans un travail récent, G. Mavroudis a trouvé un parallélisme complet entre la teneur du sang en cholestérine et la contenance du sang en globules rouges. Dans six cas d'anémie, la cholestérine sérique était diminuée. Cet auteur explique ce phénomène par le pouvoir anti-hémolytique de la cholestérine.

5° TUBERCULOSE ET GROSSESSE

L'hypercholestérolémie gravidique (d'après Salomon et de Potter), serait très nette dans les tuberculoses non évolutives et serait très faible dans les formes évolutives, ayant ainsi un intérêt pronostic.

TENEUR EN CHOLESTEROL DE L'ORGANISME ENTIER PENDANT LA GROSSESSE

Pour suivre de plus près le métabolisme du cholestérol au cours de la gestation, nous avons entrepris son dosage dans la souris entière, gravide et non gravide, comme H. Vignes et A. Fournier l'ont fait pour la lécithine.

TECHNIQUE

1° Au cours de nos déterminations, nous avons utilisé pour l'*extraction du cholestérol* la méthode de Kumagawa et Suto, modifiée par Laborde et Enver. Voici cette technique : Un poids connu (20 gr. environ) de substance est épuisé d'abord dans l'appareil de Kumagawa avec 100 cc. d'alcool à 95°. Au bout de six heures, on interrompt l'ébullition du bain-marie et on laisse refroidir vers 50°. On enlève, alors, la partie supérieure de l'appareil, c'est-à-dire le réfrigérant et on fait couler sur les parois du ballon, au moyen d'une pipette, 50 cc. de potasse alcoolique 4 fois normale, en ayant soin de ne pas en verser dans la cartouche.

On réalise ainsi un milieu de saponification équiva-

lent à une solution 1,35 N, dont l'alcalinité est suffisante. Il faut d'ailleurs la limiter au strict nécessaire pour éviter les altérations du cholestérol au cours de la saponification.

On chauffe de nouveau l'appareil pendant deux heures. D'une part, les vapeurs alcooliques continuent à épuiser le contenu de la cartouche et d'autre part la potasse dans le liquide bouillant saponifie les matières grasses.

Après avoir abaissé le titre alcoolique à 50° environ par l'addition d'eau (50 cc. pour les 150 cc. de solution alcoolique alcaline) on chauffe pendant quelques minutes et on pratique sur le liquide ainsi obtenu l'extraction de l'insaponifiable qui renferme le cholestérol. Versée dans une ampoule à décantation, la solution est épuisée à 3 reprises par de l'éther de pétrole à point d'ébullition inférieur à 70°, en utilisant successivement 100, 75, 50 cc. de solvant. Les solutions étherées sont recueillies dans une même ampoule et lavées avec 100 cc. d'eau distillée. La solution étherée est distillée et le résidu repris par l'éther de pétrole anhydre, bouillant au-dessous de 50°. On filtre sur coton et on évapore.

2° *Pour extraire le cholestérol de l'insaponifiable*, on a suivi la technique de Grimbert et Laudat.

L'insaponifiable est traité par l'alcool chaud auquel on ajoute une goutte de lessive de soude. On évapore le mélange au bain-marie jusqu'à siccité, puis on le maintient à l'étuve à 100° pendant une heure. On le

reprend alors avec de l'éther de pétrole. On centrifuge celui-ci, on lave la capsule, le tube à centrifuger avec de l'éther de pétrole que l'on réunit au premier et on abandonne à l'évaporation dans un cristalliseur taré. La Cholestérine cristallise à l'état pur. On dessèche à 100° et on pèse.

Nous avons effectué également dans tous les cas la vérification des poids de Stérols obtenus par comparaison colorimétrique avec une solution standard de Cholestérol pur suivant la méthode de Grigaut. Ce sont ces derniers chiffres que nous donnons ci-dessous.

RÉSULTATS

Nos dosages ont été effectués sur l'organisme entier de souris, après ablation du tube digestif. Nous avons ainsi fait la somme de toutes les réserves de l'organisme : capsules surrénales, tissus nerveux et même peau. La teneur en Cholestérol a été recherchée : 1° chez les femelles gravides après extirpation du fœtus; 2° chez des femelles témoins; 3° une fois chez des fœtus retirés.

Voici les résultats :

Femelles pleines

N°		Nombre	FŒTUS	CHOLÉSTÉROL en mg	
			Poids	Total	Pour 1 gr.
N° 1	16 gr. 90	6	5 gr. 50	50 mg. 2	2 mg. 97
2	18 gr. 50	5	4 gr. 40	55 mg. 5	2 mg. 99
3	19 gr.	7	9 gr.	48 mg.	2 mg. 52
4	16 gr. 50	7	7 gr.	39 mg. 6	2 mg. 40
5	24 gr.	12	5 gr.	7 mg. 7	3 mg.

Femelles témoins

N°	Poids	CHOLESTÉROL	
		Total	dosé en mg. pour 1 gr.
1	20 gr. 70	66 mg. 5	3 mg. 21
2	17 gr. 60	60 mg.	3 mg. 40
3	16 gr. 50	54 mg.	3 mg. 27
4	18 gr.	64 mg. 2	3 mg. 45

Fœtus

7-9 gr. 16 mg. 1 mg. 77

Nous arrivons ainsi à cette notion importante que, à côté de l'hypercholestérolémie, il existe une perte de cholestérol par l'organisme pendant la gestation. Augmentation dans le sang, perte par les émonctoires sont dues à une mobilisation anormale des stérols par un mécanisme que nous ne connaissons pas. Ce fait est à rapprocher de ce que Barsony a observé chez la femme enceinte, c'est à savoir que l'administration de cholestérol par voie sous-cutanée détermine une augmentation de la cholestérolémie, plus constante et plus rapide qu'en dehors de la gravidité.

TENEUR DU FŒTUS EN CHOLESTEROL

*La Cholestérolémie du fœtus est nettement inférieure à celle de la mère : 0 gr. 55 (Grigaut), 0 gr. 74 (Hinglais et Govaerts), 1 gr. 08 (Costa et Falsia). La moyenne arithmétique du fœtus est à la moyenne arithmétique de la mère comme un est à trois. Les chiffres de Stander parus dans le petit livre de Morris Slemmons (*The nutrition of fœtus*, 1919), sont, pour le plasma, les suivants :*

	Ch. TOTAL	ETHERS	Ch. LIBRE
Mère	300	180	120
Fœtus	180	30	150
Mère	260	160	100
Fœtus	170	40	130
Mère	260	180	80
Fœtus	95	10	85 en mmg.

Le fait est donc général, mais il n'y a aucune proportionnalité constante entre ces deux chiffres.

Il en est de même de la teneur en cholestérol de l'organisme entier, mais les différences sont moins considérables. Nous-mêmes, sur les souris, avons eu :

Mère 19 gr. Cholestérol trouvé 2 mmg. 52 pour un gramme.

7 fœtus, 9 gr. Cholestérol trouvé 1 mmg. 77 pour un gramme.

Les surrénales du fœtus seraient, d'après Grigaut, très riches en cholestérol, jusqu'à 15 pour 1.000 à terme.

Il ne semble pas que le cholestérol puisse franchir le placenta. Pourtant, d'après Chauffard, Guy Laroche et Grigaut le sang de la veine ombilicale qui va du placenta au fœtus est plus riche que le sang des artères ombilicales. Mavroudis obtient les mêmes résultats et indique pour la veine ombilicale 0 gr. 79 pour mille et pour l'artère ombilicale 0 gr. 59 pour mille. Cet auteur a également dosé la cholestérine dans le tissu placentaire débarrassé préalablement du sang qu'il retenait. Pour six cas, il a obtenu des chiffres compris entre 1 gr. 60 et 2 gr. pour mille. Ces résultats lui font rejeter l'hypothèse que le placenta joue un rôle quelconque, expliquant la différence constatée entre la cholestérinémie de la mère et celle de l'enfant. En tous cas, cette hypocholestérinémie peut constituer un des facteurs étiologiques de l'ictère hémolytique des nourrissons.

Pour Keiffer, l'amnios permettrait une transsudation du cholestérol. Celui-ci se déposerait sur la peau sous forme de vernix caseosa et pourrait être absorbé par le fœtus à travers la peau.

Après la naissance, le sang s'enrichit rapidement en cholestérol et arrive vers le quinzième jour à une moyenne de 1 gr. 60. Cette augmentation est très précoce et se manifeste dès avant que le fœtus n'absorbe une quantité appréciable de lait.

CAUSES DE L'HYPERCHOLESTEROLEMIE GRAVIDIQUE

L'origine de l'hypercholestérolémie gravidique est mal connue. Nous allons énumérer les théories qui se proposent de l'expliquer :

1° M. Chauffard et ses élèves pensent que l'hypercholestérolémie gravidique est principalement fonction de l'hypertrophie surrénalienne gravidique. Mais la cholestérogenèse surrénalienne est bien discutée depuis les premières critiques d'Aschoff et de Landau. Il est infiniment vraisemblable qu'au lieu d'être une usine de cholestérol, la cortico-surrénale n'en est qu'un magasin : par ingestion ou par injection prolongée de cholestérol, l'organe qui en retient le plus est la surrénale.

2° On a parlé aussi d'une origine à partir du corps jaune. A cela, Gross, Watrin, objectent très justement que le corps jaune est depuis longtemps en régression quand l'hypercholestérolémie est à son maximum

3° On a parlé d'une origine placentaire; la teneur du placenta en cholestérol est voisine de celle des autres tissus, ce qui écarte l'hypothèse d'une cholestéroligénèse placentaire.

Elle est de 2,11 pour mille d'après Hinglais et Govaerts, 2 gr. 50 pour Grigaut. Mavroudis dosant la cholestérine dans le tissu placentaire débarrassé préalablement du sang retenu a donné dans six cas des chiffres compris entre 1 gr. 60 et 2 gr. pour mille.

Laffond et Malméjac arrivent à la même conclusion en étudiant le coefficient de Rémond, de Metz. (Rapport entre le cholestérol et l'azote résiduel).

4° Perez Velasco recherche le lieu de la cholestérogénèse gravidique dans le système réticulo-endothélial.

5° A cette théorie comme à toutes les précédentes, on peut objecter que l'organisme animal semble peu apte à faire la synthèse du cholestérol et que, tout simplement, la femme enceinte utilise mieux les phytostérines de son alimentation.

6° Pour Watrin, l'hypercholestérolémie gravidique coïncide avec des signes de petite insuffisance hépatique et relève de cette origine.

7° On a considéré l'hypercholestérolémie comme étant une réaction de protection contre une intoxication gravidique mal définie d'ailleurs. (Gardner et Gainsborough, Baumann).

8° M. H. Vignes a proposé une autre thèse (1923) : il admet que l'hypercholestérolémie gravidique est due à un appel de l'organisme à ses réserves et qu'il faut la rapprocher de la cholestérolémie du jeûne (1),

(1) Voir David Murray Cowie et Lynne A. Hoog. Etude sur la graisse du sang. *The Journ. of the Amer. med. Ass.*, 5 nov. 1921, page 491. — J.-A. Gardner et P.-E. Landel sur la teneur en cholestérol des chats pendant l'inanition. *Biochimical journal*, T. 7, page 576. Pour Ruyzo Higuchi (Relation between Starvation and the lipid contents of the blood and liver. *Japan med. World*. déc. 1924, page 330, le jeûne augmente la teneur du sang en lipides.

de la convalescence, des saignées (2). Il est vraisemblable de rapprocher le comportement du cholestérol de celui de la lécithine. Or, s'il y a hyperlécithinémie au cours de la gestation, il y a diminution de la lécithine de l'individu, ainsi que l'ont montré ses dosages. L'hyperlécithinémie est un témoignage de la mobilisation des réserves tissulaires de lécithine. Nous avons démontré en étudiant la teneur en cholestérol de la souris entière, qu'il en est de même pour l'hypercholestérolémie qui, elle aussi, ne provient pas d'un emmagasinement, mais d'une mobilisation des réserves.

8° Pour Fishberg, l'augmentation des lipoides du sang est surtout en rapport avec la chute des protéines du plasma. La lipémie témoignerait d'une réaction de l'organisme qui maintiendrait la pression osmotique d'origine colloïdale dans le sang.

Il est difficile d'admettre que la mobilisation est faite en faveur des seuls besoins du fœtus et de la mère. C'est bien plutôt dans les propriétés physiques du cholestérol que l'on doit ces variations pendant la gestation : rentrant dans les complexes cholestérine-albumine étudiés par Machebœuf, il intervient dans l'équilibre des protéïdes en solution et acquiert ainsi

(2) Mme Z. Gruzeweska et G. Roussel (le cholestérol du sérum de cheval en fonction des saignées successives. *C. R. des séances de la Soc. de Biolo.*, 1931, T. 56, p. 1195), ont vu que le Cholestérol du sérum de cheval présente, au cours des saignées successives, une légère augmentation. Pour W.-R. Blon (Plasma lipoids in experimental examen *Journ. of Biol.*, 1925, T. 63, page 1), le déterminisme de cette hyperlipémie est mal expliqué.

des propriétés de substances vivantes dans le sang, bien différentes des cristaux de laboratoire. Il a aussi des analogies et des liens avec les graisses et la lécithine, car, en fixant les acides gras, il donne des éthers qu'il solubilise dans le sérum.

Il règle, enfin, l'hydrophilie des tissus. Mayer et Schaffer ont, en effet, prouvé depuis longtemps que, dans chaque tissu, la richesse en eau est directement

proportionnelle à la valeur du rapport $\frac{\text{Cholestérine}}{\text{acides gras}}$

ou coefficient lypocytaire et pendant la gestation (Fekete-Fink) les œdèmes sont une question tissulaire et non rénale.

Le cholestérol subit donc, au cours de la grossesse, des variations communes avec les groupes des lipides. Il y a une mobilisation du cholestérol à côté d'une mobilisation de la lécithine et des corps gras, et intensification progressive du métabolisme, dont la femme et le fœtus profitent.

LE CHOLESTEROL ET LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA GROSSESSE

On sait que la grossesse entraîne un trouble profond du métabolisme. Les graisses et les autres matières lipoidiques sont augmentées dans le sang. Des recherches ont donc été orientées depuis longtemps pour l'utilisation de ces modifications dans le diagnostic biologique de la grossesse.

1° L'hyperlipoidémie, plus exactement l'hyperlécithinémie, étudiée par Bar et Daunay, Ecalle, peut être décelée grâce à l'élévation du pouvoir activant du sérum dans l'hémolyse, par le venin de cobra. Celui-ci, en effet, n'hémolyse pas les globules rouges bien lavés, mais l'addition de sérum permet l'hémolyse. Le pouvoir activant du sérum est dû à la lécithine, laquelle sous l'influence du venin de Cobra donne une substance à haut pouvoir hémolytique, la Lysocithine (ou désoléocithine de Delezenne et Fourneau).

L'élévation du pouvoir activant du sérum atteint son maximum du troisième au sixième mois de la grossesse. Elle est particulièrement marquée chez la femme atteinte d'autointoxication, mais n'est nullement spécifique de la grossesse.

Hernemann et Ecalte l'ont retrouvée chez la femme atteinte de tuberculose, de fibrome, de kyste de l'ovaire.

2° L'hypercholestérolémie était proposée dès 1914, après les travaux de Chauffard, par P. Mauriac et Marie Strymbau pour le diagnostic de l'état gravidique, mais cette hypercholestérolémie, de même que l'hyperlécithinémie, n'a évidemment aucune valeur diagnostic spécifique et ne peut servir à établir un diagnostic de grossesse.

3° Par contre, c'est un fait connu depuis les travaux de Zondek que l'injection d'hormone anté hypophysaire produit une augmentation de la cholestérolémie.

Cette intéressante propriété a été étudiée par R. L. Masciotta et R. Martinez de Hoz qui ont recherché les modifications de la cholestérolémie et confirmé l'action de l'hormone anté-hypophysaire dans le métabolisme de la cholestérine. Pour ces auteurs, l'augmentation de la cholestérolémie n'est pas proportionnelle à la quantité d'hormone injectée. Elle s'élève jusqu'à un maximum et n'est plus alors modifiée malgré la répétition des injections. La présence constante d'hormone anté-hypophysaire dans les urines de femme enceinte, démontrée par Ascheim et Zondek leur a permis de provoquer une hypercholestérolémie d'un intérêt diagnostic et d'avoir un test chimique ou « hypercholestérinémie hormonale », s'ajoutant aux tests biologiques bien étudiés aujourd'hui.

Pour réaliser leurs expériences, ces auteurs se sont adressés aux cobayes quelconques, mâles ou femelles, pubères ou impubères. Le sang était prélevé par ponction cardiaque sur de l'oxalate de potassium et les dosages de cholestérol effectués sur le plasma par la méthode de Grigaut. Les urines employées pour la réaction sont obtenues par cathétérisme vésical de sujets à jeun et lavées avec de l'éther sulfurique dans la proportion de 10 cc.-25 cc. d'éther. Après décantation, on injecte 10 cc. d'urine.

L'extrait d'hypophyse tout d'abord utilisé a donné les résultats suivants sur 10 cobayes :

N° et sexe	Cholestérol avant injection	Cholestérol 24 h. après
1 mâle	0,37	0,64
2 mâle	0,26	0,52
3 mâle	0,30	0,56
4 mâle	0,27	0,42
5 mâle	0,28	0,50
6 femelle	0,37	0,61
7 femelle	0,32	0,68
8 femelle	0,27	0,49
9 femelle	0,47	0,48
10 femelle	0,35	0,60
11 femelle non injectée	0,35	0,34

Donc, l'hormone anté-hypophysaire produit chez le cobaye de l'hypercholestérolémie, le taux variant de 0,32 à 0,55 en moyenne en 24 heures avec augmentation de 40 % environ.

Une deuxième série d'expériences avec des urines gravidiques a donné les résultats suivants :

N° et sexe	Cholestérol av. inject.	Cholestérol 24 h. après	Observations
1 mâle	0,30	0,46	Grossesse 4 ^e mois
2 mâle	0,32	0,50	Grossesse 3 ^e mois
3 mâle	0,41	0,63	Grossesse 4 ^e mois
4 mâle	0,29	0,53	Grossesse 40 jours
5 mâle	0,41	0,65	Grossesse 3 ^e mois
6 femelle	0,44	0,65	Grossesse 3 ^e mois
7 femelle	0,28	0,39	Grossesse 3 ^e mois
8 femelle	0,31	0,60	Grossesse 2 ^e mois
9 femelle	0,32	0,59	Grossesse 4 ^e mois
10 femelle	0,30	0,44	Grossesse 3 ^e mois

Et la contre-épreuve avec des urines non gravidiques :

N° et sexe	Cholestérol av. inject.	Cholestérol 24 h. après
1 mâle	0,68	0,47
2 mâle	0,47	0,44
3 mâle	0,50	0,52
4 mâle	0,52	0,55
5 mâle	0,41	0,42
6 femelle	0,50	0,48
7 femelle	0,56	0,51
8 femelle	0,45	0,43
9 femelle	0,49	0,41
10 femelle	0,55	0,55

Nous avons répété de notre côté ces expériences. Une série de 3 animaux fut ponctionnée et injectée : une injection avec l'urine à examiner, une injection avec l'urine de femme enceinte de 7 mois, une injection avec l'urine d'une femme atteinte de fibrome. Nous avons prélevé le sang après 24 heures. Les ponctions furent de 6 cm³ environ, fournissant 3 cm³ de plasma qui servirent à la réaction de Grigaut. Dans les trois cas il y eut une diminution marquée du taux du cholestérol dans le sang, entre la première et la deuxième expérience, diminution allant de 10 à 20 % *du premier chiffre obtenu.*

Cholestérol 1 ^{re} ponction	Cholestérol après 24 h.
0,32	0,25
0,28	0,25
0,37	0,28

Nous avons repris les expériences sur une deuxième série d'animaux : trois mâles et une femelle. La technique utilisée a été la même, mais le dosage du cholestérol a été effectué dans ce cas sur le sang total et les prises de sang n'ont jamais dépassé 3 cm³. Voici les chiffres que nous avons obtenus :

Femmes enceintes :

1 ^{er} dosage	2 ^e dosage
0 gr. 47	0 gr. 65
0 gr. 39	0 gr. 58

Femmes hystérectomisées (fibrome).

0 gr. 37	0 gr. 32
0 gr. 42	0 gr. 35

Nous pouvons donc en conclure avec Masciottra et R. Martinez de Hoz que l'hypercholestérolémie normale peut rendre des services dans le diagnostic biologique de la grossesse. Néanmoins, il nous semble que son application pratique et sûre demandera une mise au point serrée.

La ponction cardiaque du cobaye n'est pas toujours une opération facile. La saignée, en outre, n'est pas sans effet sur la cholestérolémie de l'animal. Mauriac avait déjà remarqué une chute notable du cholestérol sanguin du lapin après une saignée assez abondante, et nous nous sommes trouvés nous-mêmes en face de résultats semblables dans notre première série d'expériences lorsque nous avons répété la technique de Masciottra et Martinez. Avec des prises de sang de l'ordre de 6 cc., nous avons obtenu une diminution du cholestérol allant jusqu'à 20 %. Il importe donc de ne pas dépasser 3 cc. par prise de sang pour avoir des résultats utilisables. Enfin, le dosage par la méthode de Grigaut sur de si faibles quantités ne peut donner que des chiffres approchés obtenus avec difficulté.

EVOLUTION DE LA CHOLESTEROLEMIE AU COURS DE L'ETAT PUERPERAL

Pendant le travail, l'hypercholestérolémie augmente encore (Palacios, Costa et Falsia) Mayroudis.

Après l'accouchement, il y a une baisse brusque, ramenant le cholestérol au taux normal, suivie d'une ascension pour regagner le taux gravidique. L'hypercholestérolémie redescend ensuite à la normale en quelques semaines.

D'après Chauffard, Guy Laroche et Grigaut, la diminution post-partum maxima coïncide avec la fin de la première journée ou au début de la deuxième qui suivent l'accouchement. Elle ne descend jamais plus bas que le taux normal. L'hypercholestérolémie réapparaît ensuite graduellement pour atteindre une valeur maximum du septième au dixième jour et redescend ensuite à la normale en quelques semaines, plus exactement vers la fin du deuxième mois après l'accouchement. Ces faits ont été confirmés par Ecalle, par Watrin, mais les résultats obtenus sont inférieurs à ceux de Chauffard.

Pour notre part, 70 dosages effectués par la méthode de Grigaut sur du sang prélevé 24 heures après l'accouchement nous ont fourni des chiffres les plus variables, compris entre 1 gr. et 3 gr., le chiffre moyen étant 1 gr. 90. Nous avons noté un parallélisme dans

certains cas entre la quantité de sang perdue par la femme et la baisse de la cholestérolémie. Ces faits coïncident bien avec des résultats expérimentaux obtenus sur des cobayes : en prélevant par ponction 7 à 8 cc. de sang sur des cobayes de 500 gr. environ, et en répétant la ponction à 24 h. d'intervalle, nous avons noté une baisse sensible de la cholestérolémie entre la première et la deuxième ponction, qui passe de 0,35 à 0,25 en moyenne. Il semble que, dans le cas de pertes de sang abondantes, l'organisme ne réalise que lentement le retour au taux normal par la mobilisation de ses réserves en cholestérol. Les saignées ménagées et successives donnent, elles, un résultat opposé, puisque Mme Gruzenska et Roussel ont vu que le cholestérol de sérum de cheval présente dans ce cas une légère augmentation.

La cholestérine se retrouve généralement, avons-nous dit, au taux normal vers la fin du deuxième mois après l'accouchement, mais souvent cette chute est beaucoup plus rapide : le taux de 2 gr. est souvent atteint vers le septième ou huitième jour après des cholestérinémies qui s'étaient élevées jusqu'à 3 gr. D'après Perez Velasco, Noumann et Hermann, le cholestérol s'élimine par la bile, mais il peut s'éliminer par le lait chez les femmes qui allaitent; ceci déchargerait d'autant l'appareil biliaire et éviterait la formation possible de calculs.

Certains auteurs se sont demandés si une hypocholestérolémie n'était pas un des éléments du terrain qui favorise le développement de l'infection puerpé-

rale et Finger même avance à l'appui de cette thèse les guérisons qu'il aurait obtenues par des injections intraveineuses de cholestérol chez 32 infectées graves sur 37.

Effectuant nous-mêmes les dosages de cholestérol sanguin chez les femmes accouchées en traitement à l'isolement du service de l'hôpital de la Charité pour des élévations de température ou des infections, nous avons obtenu les chiffres suivants : 1,40 —; 1,50 —; 0,80 —; 1,70 —; 0,75 —; 0,90 —; 1,60 —; 1,11.

Le taux du cholestérol semblait donc généralement abaissé.

Nous avons alors décidé, d'accord avec M. H. Vignes, d'effectuer systématiquement un dosage de cholestérol 24 heures après chaque accouchement et d'étudier les rapports entre le taux trouvé et la température dans les suites de couches. Nos recherches ont été effectuées pendant un mois sur 70 accouchements; le taux du cholestérol a été divisé en cinq groupes : moins de 1 gramme —; 1 gr. à 1 gr. 50 —; 1 gr. 51 à 2 gr. —; 2 gr. 01 à 2 gr. 50 —; 2 gr. 51 et plus.

Les feuilles de température ont été classées de la façon suivante : 1° suites de couches apyrétiques; 2° une fois 38° et trois fois 37°8; 3° deux fois 39° en une seule poussée; 4° poussées multiples.

Quarante-quatre accouchées sont restées complètement apyrétiques : 1 cholestérol inférieur à 1 gr.; 6 cholestérol de 1 gr. à 1 gr. 50; 24 cholestérol de 1 gr. 51 à 2 gr.; 8 cholestérol de 2 gr. 01 à 2 gr. 50; 5 cholestérol de 2 gr. 51 et plus.

Vingt-et-un cas se sont accompagnés de poussées

fébriles légères : 1 fois 38 ou 3 fois 37°8, le plus souvent les quatrième ou cinquième jour.

4 cholestérol 1 gr. à 1 gr. 50; 12 cholestérol 1 gr. 50 à 2 gr.; 4 cholestérol 2 gr. 01 à 2 gr. 50; 1 cholestérol 2 gr. 50 et plus.

Les fortes variations de température (2 fois 39°) dans une poussée ont été rares; elles sont au nombre de 5 : 4 cas cholestérol 1 gr. 50 à 2 gr.; 1 cas cholestérol 2 gr. 01 à 2 gr. 50.

Nous n'avons jamais observé, au cours de ces 70 accouchements, d'infections graves avec températures à 39° ou 40° répétés, et ceci nous rend difficile une conclusion.

A s'en tenir aux petits états infectieux observés, il ne semble pas à la suite de ces dosages, que l'hypocholestérolémie soit un des éléments du terrain de l'infection puerpérale, la proportion des élévations de température étant à peu près parallèle avec la fréquence des taux de cholestérol observés.

Voici un tableau résumant ces observations :

Cholestérol	1 Apyrétique	2 1 fois 38° 3 fois 37,8	3 2 fois 39°	4 Infection grave
moins 1 g.	1			
1 g. à 1 g. 50	6	4		
1 g. 50 à 2 g.	24	12	4	
2 g. à 2 g. 50	8	4	1	Néant
2 gr. et plus	5	1		
	—	—	—	
	44	21	5	

L'observation de ce tableau permet une autre constatation : l'hypercholestérolémie consécutive à l'accouchement est assez variable puisque dans nos dosages effectués au bout de 24 heures, nous avons eu : une fois au-dessous de 1 gr.; dix fois de 1 gr. à 1 g. 50; quarante fois de 1 gr. 50 à 2 gr.; treize fois de 2 gr. 01 à 2 gr. 50; six fois au-dessus de 2 gr. 51.

CONCLUSIONS

1° La gestation s'accompagne d'une hypercholestérolémie. Celle-ci reste faible, variable, et ne peut être utilisée pour le diagnostic biologique de la grossesse.

2° Les chiffres de la teneur en cholestérol de l'organisme entier d'animaux gravides et non gravides montrent que les tissus des animaux en gestation sont notablement plus pauvres en cholestérol que ceux des femelles témoins.

3° L'hypercholestérolémie gravidique et l'abaissement de la teneur en cholestérol de l'organisme total en gestation traduisent d'après nous une mobilisation des réserves de l'organisme.

4° Les élévations de température dans les suites de couches ne nous ont pas semblé être influencées par l'évolution de la cholestérolémie au cours de l'état puerpéral.

Vu : le Doyen de la Faculté,

G. ROUSSY.

Vu : le Président de thèse,

Noël FIESSINGER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — *Troubles des échanges nutritifs*. Cholestérine, tome II. Masson, éditeur, 1926.
- BARSONY. — Blutcholesterinuntersuchungen während der normalen und toxischen Schwangerschaft. (Recherches sur la cholestérine du sang pendant les grossesses normales ou toxiques). *Zentralblatt für Gynäkologie*, T. LIV, N° 29, 19 juillet 1930.
- BAUMANN et HOLLY. — Le métabolisme du cholestérol et des phosphates dans la grossesse. *American Journal of Physiology*, février 1926, T. LXXV, p. 618 et 633.
- BENDA. — *Arch. für Gyn.*, 1923, Tome 116, fasc. 3, p. 506.
- BLOOR (W. R.). — Plasma lipoids in experimental anémie. *Journal of Biological Chemistry*, T. 63, 1925, p. 1.
- CARRESA. — Sur la pathogénie de l'anémie pernicieuse gravidique. *Bull. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, juillet 1924.

- CHAUFFARD, GRIGAUT et GUY LAROCHE. — Evolution de la cholestérinémie au cours de l'état gravidique et puerpéral. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1^{er} avril 1911.
- La teneur en cholestérine des capsules surrénales aux différents stades de la vie fœtale. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 26 janvier 1918, p. 87.
- COSTA et FALSIA. — La cholestérolémie dans l'état gravidique et puerpéral. *La Semana Médica*, n° 7, 12 février 1931.
- DAVID MURRAY COWIE et LYNNE A. HOOS. — Etudes de la graisse du sang. *The Journal of the Am. Med. Assoc.*, 5 novembre 1921, p. 493.
- DECIO. — Ricerche chimiche sulla bile in gravidanza. *Riv. Ital. di Gin.*, janvier-février 1924, p. 105.
- DELLEPIANE. — Sur les liaisons du cholestérol du sang dans la grossesse. *XXX^e Congrès Ital. d'Obst. et Gyn.*, 1930.
- ECALLE. — De quelques propriétés biologiques du sérum de la femme enceinte. Thèse Paris, 1917, n° 96.
- FEKETE. — *Wiener Arch. f. inn. Med.*, 20 janvier 1922, p. 397.
- FINGER. — Cholestérine et infection puerpérale. *Mon. f. Geb. und Gyn.*, 1931, T. LXXXVII, p. 94.
- FINK. — *Zeitsch. f. Geb. und Gyn.*, 1921, T. LXXXIV, p. 1.

FISHBERG. — The mechanism of the lipemia of bleeding.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., T. XXV, 1928.

FLUHMAN. — Hypercholesterolemia during pregnancy. *Amer. Journ. of Obst.*, novembre 1926, p. 774.

GARDNER et GAINSBOROUGH. — The cholesterol metabolism during pregnancy *Lancet* 1929, CCXVI, p. 603.

GARDNER et P. E. LANDEL. — Sur la teneur en cholestérine pendant l'inanition. *Biochem. Journal*, T. VII, p. 576.

GOVAERTS. — Etude de la cholestérinémie maternelle et fœtale; considération sur l'ictère du nouveau-né. *Bruxelles-Médical*, T. X, n° 35, 29 juin 1930.

GRIGAUT. — Le cycle de la cholestérinémie. Thèse de Paris, 1913.

— Procédé de dosage de la cholestérine dans le sérum sanguin. *C. R. de la Soc. Biol.*, 7 et 13 mai 1910.

GRIMBERT et LAUDAT. — Dosage des lipoides dans le sérum sanguin. *Journ. Pharm. et Chimie*, 1914, T. IX, p. 146.

GRUZEWSKA (Mme) et G. ROUSSEL. — Le cholestérol du sérum de cheval en fonction des saignées successives. *C. R. de la Soc. Biol.*, 1931, T. CVI, n° 18.

GROSS. — Le corps jaune de la grossesse est-il un organe cholestérinigène. *Gyn. et Obst.*, 1921, T. III, p. 73.

HELLMUTH. — Cholestérolémie chez les femmes gravides. *Zent. f. Gyn.*, 26 mars 1927, p. 802.

HINGLAIS et GOVAERTS. — Contribution à l'étude de la cholestérinémie et de la bilirubinémie chez la mère et chez l'enfant. Considérations sur l'ictère idiopathique du nouveau-né. *Gyn. et Obst.*, T. XXII, août 1930.

HINGLAIS. — Cholestérol et grossesse. *Leçons du jeudi soir de la clinique Tarnier*. T. VIII, 1931.

KURTEN. — Teneur en cholestérine et stabilité de suspension du sang pendant la grossesse et les suites de couches. *Klin. Wochenschrift*, 1924, n° 27.

LABORDE et ENVER. — Modifications apportées à la méthode de Kumagawa et Suto pour le dosage des lipoides des organes. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1931, p. 712.

LAFFOND et MALMEJAC. — Le coefficient de Rémond au cours de la gestation. *Bull. de la Soc. d'Obst. et de Gyn.*, 1930.

LOWENTHAL. — Teneur en cholestérine de la surrénale. *Berl. Klin. Woch.*, p. 120.

MACHEBŒUF et SANDOR. — Recherches sur la nature des liaisons protéide-liquide du sérum sanguin. *Bull. Soc. Chim. Biol.* T. 14, 1932.

MAC-NEE. — *Deutsche Med. Woch.*, 1913, T. 39.

MASCIOTTRA et R. MARTINEZ DE HOZ. — Une nouvelle épreuve biochimique pour le diagnostic de la grossesse : l'hypercholestérolémie hormonale. *Presse Méd.*, n° 15-22, février 1933.

MAURIAC. — Les effets de la saignée sur la cholestérolémie du lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1912, T. 73.

MAURIAC et MARIE STRYMBAU. — La cholestérolémie au cours de la grossesse. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, T. 76.

MAVROUDIS (G.). — La cholestérinémie de la grossesse. (*Grèce Médicale*, février 1933).

MAYER et SCHAEFFER. — Recherches sur la teneur des tissus en lipoides. Existence possible d'une constante lipocyttique. *Journ. de Physiol. et Pathol. génér.* Mai 1913, janv. 1914, mars 1914.

MOUSSU. — La cholestérinémie après la mise bas chez la vache. *Comm. Soc. Cent. de Méd. Vét.*, 3 mars 1927.

NEUMANN et HERMANN. — Biologische Studien über die weibliche Keimdrüse wiener kein. Woch., 2 mars 1911, p. 411.

PEREZ VELASCO et J. A. DE MAUROLAGOITIA Y LINDA. — Colesterina en el embarazo, parto, puerperio y recién nacido. *Rev. Esp. de Obst. y Gin.*, T. XVI, n°s 182-183, février-mars 1931.

SALOMON et DE POTTER. — La cholestérinémie de la grossesse chez les femmes tuberculeuses. *Annales de Méd.*, juin 1926, T. XIX, p. 587.

- SCHILLER. — Hyperlipémie et grossesse. *Gyn. und Obst.*, nov. 1922.
- SCHONHEIMER. — *Virchow's Arch. f. path. Ann.*, 1924, T. CCXLIX, p. 1.
- TYLER et UNDERHILL. — Influence of pregnancy on lipoids of blood. *Journ. of Biol. Chem., Baltimore*, T. 66, 1925.
- VIGNES (H.). — Physiologie obstétricale normale et pathologique. Masson, éditeur, 1924.
- VIGNES (H.) et FOURNIER. — Lécithine et gestation. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 8 juillet 1922.
- VIGNES (H.) et Ch. O. GUILLAUMIN. — Composition du sang et cycle menstruel. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1928, p. 618, T. XCIX.
- VIGNES (H.). — Physiologie gyn. et médecine des femmes, 1929.
- VIGNES (H.) et HERMET. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, séance du 21 octobre 1922, T. 87, p. 952.
- WATRIN. — L'hypercholestérolémie de la grossesse. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, T. LXXXV, p. 263.
- ZONDEC. — Le lobe antérieur d'hypophyse. Ses hormones. *Zentralbl. f. Gyn.*, 3 janvier 1931.
-

Imp. spéciale de la Librairie Le François, 91, bd St-Germain, Paris.
